Clinica Dermosifilopatica dell'Università di Bologna (prof. MAJOCCHI) e Istituto di anatomia patologica dell'Università di Cagliari (prof. CESARIS-DEMEL).

OSSERVAZIONI ISTOLOGICHE

SUI

GRANULOMI INFETTIVI

Dott. TOMMASO SECCHI

Estratto dalla **Riforma Medica** *N. 73*
Anno XVIII

ROMA
TIPOGRAFIA DI F. FAILLI
Via della Consolazione, 64
1902

Clinica Dermosifilopatica dell'Università di Bologna (prof. MAJOCCHI) e Istituto di anatomia patologica dell'Università di Cagliari (prof. CESARIS-DEMEL).

OSSERVAZIONI ISTOLOGICHE

SUI

GRANULOMI INFETTIVI

Dott. TOMMASO SECCHI

Estratto dalla **Riforma Medica** *N. 73*
Anno XVIII

ROMA
TIPOGRAFIA DI F. FAILLI
Via della Consolazione, 64
1902

I.

Micosi fungoide

Quantunque la micosi fungoide di Alibert conti già più di mezzo secolo di storia e numerose osservazioni istologiche, pure il suo posto fra i granulomi infettivi non si può dire ancora stabile e ancor duran fra gli istologi e i clinici le discrepanze di vedute.

Farò prima una breve rassegna dei lavori riguardanti l'istologia, trascurando tutto ciò che riguarda la clinica della malattia.

H. Köbner, che nel 1864 fu il primo a far l'esame istologico dei tumori fungosi (tumori papillari fungoidi multipli della pelle), classificò la malattia fra i granulomi; ma dopo che il Ranvier (1869) pubblicò la sua descrizione, la maggior parte degli autori francesi, seguiti dagli italiani Tanturri, De Amicis, Mannino, ritennero che la micosi fungoide fosse un linfadenoma, una localizzazione cutanea della linfadenia, e la descrizione delle alterazioni istologiche poteva essere fatta presso a poco come la seguente del Darier di un ammalato del Besnier: Il tessuto che compone il tumore presenta tutti i caratteri di tessuto adenoide tipico. Su preparati non trattati col pennello non si vedono che cellule rotonde o poligonali (per pressione reciproca). È ne-

cessario scacciare meccanicamente questi elementi, per riconoscere che sono alloggiati in una trama di tessuto connettivo reticolato. Le maglie del reticolo sono molto piccole, contengono una o due cellule; però ai limiti del tumore possono essere più grosse. Tra la neoplasia e il tessuto sano non v'è passaggio brusco, al contrario v'è compenetrazione reciproca. Sul derma vicino, negli spazi linfatici, ma specialmente attorno ai vasi, si vedono nidi di cellule rotonde. Questa (compendiata) è secondo Darier, la struttura istologica della micosi di Alibert; e a coloro che avevano descritto un reticolo anche nei tubercoli e nelle gomme, egli fece osservare, che quivi non lo si trova giammai allo stato di purezza su una superficie così estesa; che nella micosi non v'è un aggruppamento nodulare come nei granulomi infettivi; che mancano assolutamente le cellule giganti, mancano le lesioni dei vasi e non v'è tendenza alla caseificazione della parte centrale del tumore.

Fra tedeschi e inglesi prevalse per un po' di tempo il concetto di Auspitz che nel 1881 collocò la micosi fungoide nella classe VIII (granulomi) del suo sistema, e introdusse il nome di granuloma fungoide. Neisser adottò questo nome e istologicamente considerò la neoformazione quale una infiltrazione del corion fatta da piccole cellule rotonde tipiche depositate in una stretta maglia di connettivo fibrillare. Ammesso questo concetto, da molti (Rindfleisch, Hochsinger, Hallopeau, Köbner, Neisser, Geber ecc.) si andò in cerca d'un microrganismo specifico, e alcuni anche credettero d'averlo trovato. In Italia, De Amicis, al congresso di Pavia dell'87, modificando la primitiva sua opinione, definì la micosi fungoide un granuloma infettivo non contagioso, in cui trovò costante la presenza di micrococchi. Ma molti furono coloro che non trovarono alcun microrganismo, o che non diedero importanza patogenetica a quelli che videro.

Non ostante le ricerche etiologiche riuscissero infruttuose, tuttavia a molti italiani e stranieri che vennero dopo, la struttura istologica si appalesò quale quella di un granuloma. Sorvolando sugli studi del De Luca, del Breda, riferisco in succinto quelli del Marianelli. Questi nel tumore incipiente trovò: vasi papillari e subpapillari dilatati e attor-

niati da abbondanti cellule d'infiltrazione; stato edematoso delle papille; non ancora vero ispessimento o neoplasia connettivale; insomma i caratteri di un processo infiammatorio originantesi dai vasi. Il tumore adulto era costituito da due specie di cellule le une piccole, rotonde o cellule d'infiltrazione; le altre molto simili alle cellule epitelioidi, che con molto probabilità rappresentavano poliferazione della sostanza connettivale; in fatti nel derma trovò numerose mitosi: vasi in genere dilatati e a pareti ispessite, specie l' esterna. Secondo il Marianelli, la presenza del reticolo non ha nessun valore diagnostico, come pretendono i francesi, perchè si riscontra anche nei granulomi.

Della stessa opinione fu il Philippson, il quale dimostrò che l'aspetto reticolato deriva dallo sparpagliarsi dei fasci connettivali preesistenti, in seguito alla comparsa di cellule di nuova formazione, originantisi da cellule fisse: fatti constatati pure da Paltauf e Unna. Il tumore micosico non dovrebbe quindi paragonarsi al tessuto linfadenoide.

Ma la teoria del granuloma non fu da tutti ammessa, neanche in Germania. Già anche i francesi Vidal e Brocq, nel memorabile studio sulla micosi fungoide (1885), pure affermando che la presenza del reticolo serve per la diagnosi differenziale dai sarcomi cutanei, trovarono casi in cui la struttura non era tanto nitida, quindi difficile differenziarla da questi tumori. Il Kaposi fin dal 1877 ritenne che la micosi fungoide sia differente dai tumori leucemici e si avvicini più alla sarcomatosi cutanea: si tratterebbe di una sarcomatosi cutanea, il cui punto di partenza sta in una semplice modificazione infiammatoria (eczematosa) del tessuto, in soggetti cachettici o anemici: a quelli autori che pretesero esservi rapporti tra leucemia e micosi fungoide, perchè trovarono diminuzione dei globuli rossi e tumori ganglionari, rispose che egli non vide leucemia vera che nella linfodermia perniciosa, malattia da lui descritta nel 1885.

Al concetto di Kaposi si avvicinarono anche alcuni francesi. Perrin divise i sarcomi cutanei non melanici in quattro tipi: 1° sarcomatosi di Kaposi; 2° sarcoma ipodermico globocellulare semplice; 3° tipo ibrido, che comprende tutti i sarcomi differenti dai primi due tipi; 4° tipo pseudomicotico e in questo collocò la forma a tumori *d'emblée* di Vidal e Brocq, cioè quella forma non preceduta da

eruzione eczematosa o lichenoide, costituita da tessuto linfoide misto a tessuto sarcomatoso puro. E gli annotatori del Kaposi furono pure di questa opinione. Secondo loro, la micosi fungoide, nel suo periodo di tumori, rientrerebbe nellla gran classe dei tumori maligni vegetanti, ulcerati, distruttivi e infettanti; rappresenterebbe una forma tutta speciale di sarcomatosi della pelle, o per parlare più esattamente una specie del genere sarcoma. Essi credono inutile combattere l'opinione di coloro che attribuiscono alla micosi una natura infiammatoria; ma riconoscono che lo stadio infiammatorio, l'efflorescenza premicosica, non ha istologicamente niente di caratteristico, e che si può discutere, senza trovare via d'uscita, se le placche congestive, orticarioidi, eczematoidi e lichenoidi siano fasi di evoluzione della micosi già costituita o rappresentino il terreno sul quale si svilupperà.

Il Brocq, nella seconda edizione del suo trattato, ritiene che la micosi fungoide sia una entità morbosa distinta, che si avvicina sotto il punto di vista istologico, ai sarcomi linfadenici mixoidi; e il Virchow nel 1892, esaminando un tumore micosico, trovò che in una sostanza fondamentale molle, quasi mucosa, si trovavano ammassi compatti di cellule di cui un gran numero si erano trasformate in cellule a grosse granulazioni, soventi fusiformi, che si avvicinavano molto alle cellule del sarcoma. Degli scrittori recenti pochi sono quelli che ammettono la natura neoplastica della micosi fungoide. A me basta di accennare al Matza (1890), che la considera come un linfadenoma modificato e sfigurato da infezioni secondarie; e al Gaucher (1900), il quale ha trovato che le maglie del tessuto sono piene di cellule strette, appartenenti al tipo connettivale, arrotondite e fusiformi, a nucleo chiaro irregolare, con numerosi granuli cromatofori, e perciò considera la malattia come una neoformazione connettivale vicino ai sarcomi.

Ma la maggioranza degli autori oggidì propende per la natura infiammatoria della micosi fungoide. Io qui credo superfluo passare in rivista tutti i numerosi lavori apparsi dal 1894 ad oggi. Per farsi un'idea esatta della questione basta accennare ai principali. Unna mette la micosi fungoide fra le dermiti infettive a tendenza neoplastica suscettibili di generalizzarsi, cioè fra i granulomi. Secondo lui, nei primi stadi, s'ha infiltrazione del corpo papillare, fatta da cellule po-

limorfe, moltiplicantisi per mitosi; queste cellule sono Plasmazellen imperfette, vi sono inoltre cellule polinucleate, corioplassi e vere cellule giganti, ma non leucociti o linfociti. Le Plasmazellen imperfette; secondo U n n a, hanno questo carattere: il margine del loro protoplasma va continuamente sminuzzandosi, frammentandosi, e perciò la loro forma è irregolare, frastagliata; i brandelli caduti, ancora colorabili, s'infiltrano negli spazi intercellulari e sono trasportati fino all'epidermide. U n n a non fa cenno di reticolo, soltanto dice che il collageno si lascia dissociare passivamente. I vasi sarebbero solamente dilatati.

L a r e d d e ha fatto due lavori istologici (1894-95) e prima di tutto ha voluto risolvere la questione del reticolo con un metodo speciale di colorazione, che infine dei conti si riduce a usare il liquido di B i o n d i, cioè la fucsina acida in esso contenuta. Egli ha di viso il processo in 4 periodi: 1° Lesioni del corpo papillare precedenti l'infiltrazione micotica: papille allungate ed allargate, vasi sanguigni e spazi linfatici dilatati, attorno ai vasi proliferazione del connettivo e Mastzellen, alcuni piccoli ammassi perivascolari nella rete subpapillare. 2° Formazione degli ammassi micotici. Prende come tipo un piccolo focolaio subpapillare. Vi si trova evidente il reticolo con cellule a tipo connettivale e linfociti talvolta spinosi, negli interstizi; tracce nette di cariocinesi tanto nelle cellule connettivali quanto nei linfociti; in qualche ammasso molte cellule voluminose a grossi nuclei arrotonditi, colorati più omogeneamente dei nuclei delle cellule connettive volgari, a protoplasma granuloso colorabile in violetto colla tionina e senza prolungamenti; numerose Mastzellen, specialmente attorno agli ammassi, che sono circondati da connettivo compatto; non cellule giganti; nelle papille dilatazione vascolare eccessiva, edema, fuoruscita di leucociti polinucleati. 3° Stadio dell'infiltrazione confluente: Tutti i vasi circondati da ammassi micotici; una zona sottoepidermica poco alterata, caratteristica, secondo l'autore, della micosi; nel tessuto di infiltrazione molti orifizi vascolari dilatati, altri ristretti per proliferazione dell'endotelio, altri ostruiti; cellule giganti differenti da quelle del vero tubercolo, perchè non hanno tracce di sostanza caseosa, perchè la sostanza intermediaria ai nuclei è omogenea, jalina, e i nuclei sono disposti in corona regolare; perciò nella micosi le cellule giganti sarebbero dovute alla

obliterazione dei vasi per coagulo albuminoso. Leredde non ha potuto studiare il 4° periodo, quello dei tumori. In un altro esame istologico fatto insieme a Laffitte su un caso di Hallopeau, nota specialmente che le cellule fondamentali del processo sono a carattere connettivale, che sono rarissime la Plasmazellen, e che v'è emorragia diffusa: struttura anormale, secondo lui. Nelle considerazioni che Leredde fa esclude assolútamente il sarcoma, perchè in questo le cellule globulari o fusate hanno tipo uniforme, e le pareti vascolari stesse sono sarcomatose, mentre nella micosi i vasi conservano distinta la propria parete, le cellule non hanno un tipo uniforme, anzi v'è notevole associazione di elementi cellulari differenziati.

Il secondo lavoro di Philippson (1895) si può così brevemente riassumere: L'ispessimento della pelle, la formazione dei tumori risulta dalla presenza di un numero enorme di cellule neoformate. Queste hanno nucleo rotondo circondato da protoplasma molto sottile; fra esse vedonsi cellule con nucleo più piccolo, più colorato, e cellule con nucleo vescicolare o fusiforme, poi cellule con corpo protoplasmatico più grande e cellule eosinofile; molte mitosi nelle cellule neoformate: da per tutto prevalenza delle cellule neoformate sui leucociti migrati; mai focolai leucocitici come nei processi infiammatori; non baluardo di cellule rotonde, caratteristico delle neoplasie maligne; nessuna traccia di processi degenerativi; nei grossi tumori, neoformazione di vasi sanguigni; edema da per tutto, che si manifesta con formazione di lacune, con dilatazione degli spazi linfatici, con rigonfiamento delle cellule fisse.

Il Lukasiewicz s' avvicina al Philippson, specialmente quando definisce la micosi fungoide come un processo infiammatorio in cui i processi di poliferazione predominano su quelli di essudazione.

Per Max Wolters la micosi fungoide è rappresentata da un processo d' infiltrazione, che incomincia per edema e dilatazione dei vasi linfatici e aumenta a poco a poco sotto l' influenza delle alterazioni e degenerazioni dei vasi, e della proliferazione del tessuto connettivo, leggiera, ma che in certe condizioni arriva al punto da formare veri tumori. In tutti i periodi si trovano ammassi di linfociti grandi e piccoli, diffusi o a focolai, negli interstizi del derma, nelle membrane vasali, nei vasi, attorno ai peli e alle ghiandole;

vi sono anche le Plasmazellen di Unna (che l'autore però ritiene provenienti da linfociti), talvolta in gran numero, talvolta allo stato sporadico; considerevoli le Mastzellen, da taluni ritenute patognomoniche; poche cellule giganti. Il reticolo è costituito da fibre di nuova formazione e tutto il tumore rappresenta una neoplasia. In quanto alla natura della malattia, esclude la linfadenia cutanea, il granuloma infettivo' il sarcoma, e la riguarda come una malattia generale infiammatoria cronica di natura infettiva, localizzata in principio alla pelle e poi diffusa agli altri organi e sistemi.

Riepilogando, varie teorie furono emesse per spiegare la micosi fungoide: 1° La micosi fungoide è una linfadenia cutanea (Ranvier, Malassez, Landouzy, Debove, Vidal, Demange, Bazin ecc.). 2° La micosi fungoide è un granuloma infettivo Köbner, Auspitz, Neisser, Rindfleisch, Geber, Unna, De Amicis ecc). 3° La micosi fungoide è una sarcomatosi mista, modificata da un processo infiammatorio, un processo spurio che ha del granuloma e del sarcoma (Kaposi, Besnier, Brocq, Perrin ecc.) 4° La micosi fungoide non è nè una linfadenia cutanea, nè un granuloma, nè un sarcoma, ma una malattia generale, infiammatoria cronica di natura infettiva, localizzata prima sulla pelle e poi diffusa agli altri sistemi (Wolters)· E queste sono solo le principali teorie.

Ecco ora la mia osservazione.

Tecchio Francesca, di Torino, d'anni 35, entrata in clinica il 24 aprile 1893; necroscopia 19 ottobre 1893. Esame di un tumore micotico della grossezza di un cece. Per dare un'idea esatta del processo credo più conveniente incominciare la descrizione dalla parte profonda del derma, dove le lesioni sono più recenti e quindi si possono studiare nella loro purezza. Qui dunque si osservano ancora fasci collageni normali, con rete elastica normale, senza infiltrazione, senza iperplasia connettivale; però vi sono tratti in cui il collageno è sfibrato, infiltrato e povero di fibre elastiche; e tratti costituiti da ricca neoformazione di giovani cellule di connettivo con molte Mastzellen.

Tutti questi processi si iniziano dai vasi; i quali sono tutti, anche i piccoli, dilatati e quasi tutti, specie le vene più grosse, pieni di globuli rossi, in mezzo ai quali si osservano leucociti di varia specie, ma in maggioranza polinu-

cleati e in una quantità superiore al normale, disposti per lo più in cordoni, o aggruppati e impigliati in un reticolo fibrinoso.

Alcune venule sono completamente circondate da leucociti, che ne attraversano anche le pareti; in altre si vede soltanto una piccola parte della parete attraversata dai leucociti, il resto della parete conservandosi normale; alcune arteriuzze presentano un leggiero ispessimento della media e nient' altro; nei tratti proliferanti si osservano molti capillari evidentemente neoformati. In tal modo si sono formati piccoli focolai di infiltrazione perivascolare, separati, nella parte inferiore, da tratti di connettivo giovine più o meno spessi; nella parte superiore essi si confondono coll'infiltrato più antico e compatto.

Gli elementi che costituiscono questi focolai recenti sono piccoli leucociti mononucleati, linfociti, come lo dimostrano l'ematossilina, il carminio alluminato e i colori basici d'anilina (fucsina di Ziehl, tionina fenicata, Gram-Weigert, bleu policromo, safranina). Quésti elementi sono ben colorati, non alterati, non deformati; in mezzo a loro si notano anche delle Mastzellen, ma poche Plasmazellen di Unna. Però, man mano che si sale verso la parte papillare del derma, il processo cambia aspetto: l'infiltrazione forma una massa unica, ma non compatta molto, perchè la trama connettivale è conservata e si colora colla fucsina acida, coll'eosina, col Gram-Weigert e colla safranina; rarissime tuttavia le fibre elastiche colorabili coll' orceina; in qualche punto rarefazione di tessuto, e là, come pure dentro qualche capillare, si vedono tenuissimi reticoli fibrinosi colorati dal violetto di genziana (Gram-Weigert) e dalla fucsina acida; ma in nessun punto segni di attività proliferativa da parte delle cellule connettivali, come nella parte profonda; ogni tanto grossi nuclei ovali od oblunghi, d'aspetto epitelioide, i quali, dalla maniera in cui sono disposti si vede chiaramente che rappresentano l'endotelio parietale dei capillari, rigonfio edematoso, non però ipertrofico, proliferante, tale insomma da costituire gruppi di cellule epitelioidi; anche qualche arteriuzza presenta l'endotelio rigonfio, ma leggermente, esse hanno anche la media ispessita, ma non v'è periarterite; i capillari sono inoltre dilatati.

Ma anche l'aspetto delle cellule d'infiltrazione è diverso

dai linfociti della parte profonda. Esse sono prima di tutto più grosse dei linfociti; poi eminentemente polimorfe. Il polimorfismo è il carattere principale di queste cellule, ed è tanto più accentuato quanto più si sale verso la parte superiore del derma, nel quale si trovano anche molti leucociti polinucleati. Ma il polimorfismo quì è congiunto con un altro carattere, molto importante: i leucociti presentano tutti, quali più, quali meno, fenomeni di cariolisi e cariorrexi; ve ne sono di ipercromici alla periferia e al centro, o nell'una o nell'altra parte; ve ne sono acromici nella parete e ipercromici nel centro, e viceversa; acromici o ipercromici in un punto solo della parete o della parte mediana; ipocromici in tutto o in parte nella parete o nel centro; completamente acromici; bitorzoluti, strozzati, come gemmanti, e con la cromatina accumulata in queste prominenze e mancante o deficiente nel corpo; insomma una varietà sì grande che è impossibile a descriverli, ma che si possono classificare in fenomeni puramente cromatocinetici o di spostamento della cromatina, e in fenomeni cromatolitici propriamente detti, o di degenerazione cromatica.

Questi fenomeni hanno molta analogia con quelli descritti da Flemming e Schottländer nella necrobiosi degli epiteli dei follicoli, da Weigert, Oertel, Ranke, Klebs e tanti altri nei processi infettivi, dal D'Anna nel cancro, e da Schmaus e Albrecht nella necrosi anemica dell'epitelio renale. Questi ultimi autori, in un importante lavoro sulla cariorexi, hanno tentato di classificare le alterazioni cromatiche del nucleo, descrivendo delle forme dovute a semplice trasposizione della cromatina (ipercromatosi dello stroma, totale, forme intermedie, ipocromatosi, gemmazione parietale) o fenomeni cromatocinetici, e forme dovute a degenerazione della cromatina (degenerazione nucleare parietale, picnosi, raggrinzamento, ingrossamento, vacuolizzazione, degenerazione granulare e granulo-grassosa, metacromasia).

Per ispiegare questi fenomeni furono emesse varie ipotesi. Weigert credette che la cromatina fosse portata via dalla linfa che circola attraverso il tessuto necrosato; Krause attribuì la scomparsa della cromatina a una trasformazione di essa per cui diventa un corpo non più colorabile; Schmaus e Albrecht non negano l'influenza della cor-

rente linfatica. ma siccome la cromatina è insolubile nei liquidi del corpo, ammettono anche una trasformazione chimica di essa, per cui diventa un corpo non colorabile.

Questa spiegazione si può benissimo applicare al caso nostro. Nella micosi fungoide i fenomeni cromatolitici rappresentano necrobiosi di natura infiammatoria, perchè qui abbiamo grandissima essudazione, coaguli fibrinosi intra ed estravasali, edema pronunciatissimo. Ora questo edema, non solo ha allargato gli spazi linfatici e rigonfiato le fibre del connettivo in modo da renderle più visibili che in qualsiasi altro granuloma, ma ha anche rigonfiato e deformato gli elementi cellulari. Ma questo rigonfiamento non deve considerarsi come un semplice fenomeno di imbibizione sierosa, perchè in tal caso i leucociti sarebbero dovuti apparire semplicemente rigonfiati e senza spostamento e mancanza di cromatina, insolubile nei liquidi del corpo; ma poichè la cromatina non solo si è spostata, ma è anche scomparsa o dalla parete o dallo stroma del nucleo, bisogna necessariamente ammettere che il liquido sieroso che ha rigonfiato i leucociti fosse anche modificato nella sua costituzione chimica, fosse perciò capace di rendere solubile e quindi non colorabile la cromatina: ciò che non si può avere difficoltà ad ammettere, se si pensa che siamo in presenza di un processo infiammatorio prodotto da un agente specifico ancora ignoto.

Le alterazioni cromatiche e l'edema spiegano anche il polimorfismo di questi leucociti. Quelle forme bernoccolute, gemmanti, possono essere spiegate, secondo Schmaus e Albrecht, da una ipercromatosi parietale e da emigrazione, attraverso la parete nucleare intatta o almeno non lacerata, di particelle cromatiche aventi prima sede nella parete del nucleo; infatti di questi *detritus*, distaccati, se ne trovano anche fra i leucociti. Questi *detritus* adunque non sarebbero, come credeva Unna, brandelli di protoplasma di Plasmazellen alterate. Per poter ammettere questo, bisognerebbe dimostrare processi cromatolitici nel protoplasma di dette cellule; e non sarebbe difficile se in questo granuloma abbondassero le Plasmazellen. A me, nè col metodo di Unna, nè colle sostanze acide, non è stato possibile scoprire un protoplasma qualunque attorno a quei leucociti. Eppure, se questo protoplasma fosse esistito, se si fosse trattato di cellule con protoplasma molto sviluppato, come sono le cellule plasmatiche, trattandosi poi di un

tessuto in cui esiste un alto grado d'edema, qualche cellula con protoplasma rigonfio si sarebbe dovuta vedere. Invece niente di tutto questo, e da ciò si deduce che i leucociti polimorfi non sono Plasmazellen, ma di quei linfociti che portano attorno al nucleo una listarella di protoplasma difficilmente rilevabile coi comuni metodi di colorazion e.

Il semplice edema può spiegare il polimorfismo di quegli elementi che non sono molto bernoccoluti, ma hanno i contorni solamente irregolari. Infatti è naturale l'ammettere che l'imbibizione edematosa non sia un fatto permanente ma transitorio, e che le cellule, dopo raggiunto un certo grado di gonfiezza, lascino trapelare un pò di liquido e si raggrinzino e prendano quella forma irregolare, spinosa, *dechiqueté* notata dagli autori e anche da me. A tutto ciò si aggiunga l'evaporazione, massime nella parte più superficiale del tumore, dove tali cellule sono in numero maggiore; s'aggiunga anche l'azione del liquido indurativo, e il polimorfismo è abbastanza bene spiegato senza ricorrere, come ha fatto qualcheduno, alla compressione reciproca degli elementi cellulari. Altro che compressione! Qui c'è invece divaricamento di tutti gli elementi; ed è naturale, perchè, oltre l'edema degli elementi, c'è l'edema interstiziale.

Io non ho parlato di cellule epitelioidi perchè nel nodo da me esaminato non ne ho trovato; io ho notato solamente il rigonfiamento e l'aspetto epitelioide delle cellule endoteliali parietali dei capillari sanguigni; ma siccome attorno a quei capillari non ho trovato segni di proliferazione dell'endotelio, e questo conservava la disposizione normale, perciò non ho parlato di cellule epitelioidi propriamente dette, cioè di quelle che sono caratteristiche del vero tubercolo. Così pure non ho parlato di cellule giganti, perchè non ne ho visto nè di tipiche nè di atipiche. Con tutto ciò non è da meravigliarsi se il Marianelli, oltre ai leucociti, ha trovato anche cellule molto simili alle epitelioidi, se il Philippson, il Leredde, il Wolters e qualche altro hanno visto cellule giganti (poche in vero), se il Marianelli e l'Hallopeau hanno parlato di proliferazione della tunica esterna dei vasi, e Wolters di proliferazione dell'endotelio delle vene e delle arterie e di obliterazione delle une e delle altre, se il Leredde, pure interpretandole diversamente, ha visto Plasmazellen di Unna: sono tutti accessori che non depongono nè prò nè

contro un granuloma; sono varietà che si incontrano anche nei granulomi i più tipici, anche in quello tubercolare, e che si spiegano colla maggiore o minore virulenza dell'agente causale, e coll'attitudine di questo a produrre ora una lesione a tipo puramente essudativo, ora a tipo neoplastico, ora necrotico; sono varietà istologiche a cui corrispondono altrettante varietà cliniche.

Però un pò di sorpresa m'ha recato la descrizione del Philippson. Egli dice chiaramente, che da per tutto v'è prevalenza delle cellule neoformate sui leucociti migrati, che non vi sono mai focolai leucocitari come nei processi infiammatori; ma poi la descrizione che fa delle cellule neoformate fa nascere il dubbio che codeste si sarebbero anche potute interpretare per leucociti più o meno alterati.

Già, è proprio questione di interpretazione; molti hanno visto le stesse cose, ma le hanno diversamente interpretate: fatto che si verifica spesso in istologia e che si spiega colla differenza dei metodi di colorazione usati e della scuola cui si è educati. Ma per la micosi ci dev'essere anche quest'altra ragione: l'aspetto pallido che assumono in certi punti i leucociti per causa della cromatolisi e che può mentire quello del sarcoma a piccole cellule rotonde, specialmente se si è fatta una debole colorazione nucleare. Non è dunque a meravigliarsi se qualcheduno ha preso il tessuto micotico per un sarcoma. E ciò dev'essere accaduto specialmente quando vi era ricca proliferazione connettivale, che avrebbe tutt'al più dovuto far pensare ad un granuloma epitelioide. Ma se si ha la precauzione di esaminare i punti dove l'infiltrazione è recente e non si sono ancora prodotte le alterazioni cromatolitiche, allora ogni equivoco deve cessare, il processo deve apparire qual'è in effetti, un granuloma infettivo costituito da linfociti piccoli affetti da una speciale degenerazione (cromatolisi), fra i quali spesso rimane molto evidente il reticolo connettivale, insomma un granuloma linfoide; in qualche caso si ha pure neoformazione di cellule connettivali, con qualche cellula gigante, senza però aver somiglianza col granuloma epitelioide tipico.

Questi caratteri fanno differenziare la micosi fungoide dal cosidetto sarcoma primitivo pigmentario emorragico. Io non intendo fare uno studio istologico su di esso, perchè non ho sufficiente materiale; profitto soltanto di alcuni preparati che

ho fatto nella clinica del prof. Majocchi, per accennare ad alcune particolarità istologiche. Premetto che già dal 1894, all'XI congresso internazionale di medicina, il Majocchi, contro le affermazioni in contrario del De Amicis e Reale e annuente il Pellizzari, aveva dichiarato che il morbo di Kaposi, per l'insorgere sotto forma di chiazze iperemiche e per la struttura istologica, doveva considerarsi come un granuloma. Perciò lo stesso Kaposi aveva modificato il concetto e il nome della detta malattia, chiamandola sarcoide, come per significare che essa ha i caratteri clinici del sarcoma se non gli anatomo-patologici, sui quali, lui clinico, non insistè più che tanto. Lo stesso De Amicis ritornato con uno studio sui sarcomi al XII congresso internazionale di medicina, Mosca 1897, si è avvicinato alle idee del Kaposi, dicendo che il morbo di questo, per alcuui caratteri si potrebbe considerare come un granuloma infettivo, per altri non si potrebbe staccare dai sarcomi; e lo classificò anche lui come un tumore sarcoide assieme alla micosi fungoide.

Le seguenti brevi note si riferiscono appunto a un caso del prof. Majocchi, un caso dei più tipici, clinicamente parlando. Or dunque da un semplice sguardo alle sezioni si rileva, che ci troviamo di fronte a un processo infiammatorio, non solo, ma a un granuloma dei più completi. In fatti nella sua costituzione entrano: un numero straordinario di Plasmazellen d'Unna, molte cellule epitelioidi, un gruppo di cellule giganti e anche moltissime Mastzellen. Le cellule plasmatiche formano focolai perivasali, in cui i linfociti piccoli sono scarsi. Codesti focolai sono grossi e tendono a confluire, nella parte inferiore del derma; sono invece piccolissimi nello strato subpapillare, dove, conformemente alla topografia dei vasi, le Plasmazellen formano anch'esse una specie di rete. Le cellule epitelioidi si riscontrano sempre nei punti corrispondenti a sezioni di capillari, dove formano piccoli gruppi irregolari; e queste sono evidentemente d'origine endoteliale. Però cellule d'aspetto epitelioide si osservano anche fra le Plasmazellen, nei punti dove queste non son tanto fitte, e allora non provengono dall'endotelio, sibbene dalle cellule connettivali. Il gruppo di cellule giganti sta profondamente, in mezzo ad un focolaio di cellule plasmatiche, e alcune

somigliano alle cellule giganti della tubercolosi. Le Mastzellen sono abbondantissime nella parte subpapillare del derma dove l'infiltrazione è modica e là formano come una costellazione; qualcheduna se ne trova anche nei focolai plasmatici, ma allora sono alterate e hanno perduto parte del granuloplasma.

Ma questo granuloma offre a considerare anche un'altra particolarità: esso ha tendenza sclerotica. Infatti tra i focolai di cellule plasmatiche stanno strisce larghe di connettivo giovane, e di questo connettivo se ne vedono anche larghi tratti confinanti coi focolai, profondamente. Per questo carattere e per la ricchezza in cellule plasmatiche questo granuloma può essere avvicinato a quello della sifilide e definito un plasmoma.

Conclusioni. — La micosi fungoide è un granuloma, il quale si differenzia dagli altri pei seguenti fatti:

1°. In esso è molto spiccato il carattere infiammatorio. Infatti, oltre un'abbondante essudazione leucocitaria, v'è anche essudazione fibrinosa e forte edema: ciò che fa supporre un agente infettivo avente azione più infiammatoria che neoplastica.

2°. Tuttavia non è escluso, che in certi casi e in un dato periodo, possa, attorno all'essudato, svegliarsi un processo proliferativo, con formazione anche di qualche cellula gigante (caso raro): ciò che dimostrerebbe, che il supposto *virus*, come tanti altri conosciuti, può attenuarsi.

3°. In questo granuloma, più che negli altri, è visibile un reticolo connettivale: ciò che depone per una debole azione necrobiotica del supposto agente causale.

4°. Questa debole azione necrobiotica si fa palese anche negli elementi propri del granuloma. Infatti nei linfociti non si riscontrano le alterazioni gravi che si riscontrano di solito negli altri granulomi; esse sono conseguenza dell'edema infiammatorio, e si riassumono in rigonfiamento, polimorfismo, cariolisi, cariorrexi.

5°. Anche la qualità dei leucociti in questo granuloma è diversa: sono per la massima parte linfociti piccoli; rare le Plasmazellen.

6° L'edema è molto manifesto nei capillari dilatati; perciò l'endotelio parietale di essi, visto di piatto in sezioni longitudinali, piglia aspetto epitelioide.

7° Ciò però non autorizza a considerare come epitelioidi

quelle cellule, perchè esse sono solamente rigonfie e non presentano segni di proliferazione, quindi è da dubitare sulle cellule epitelioidi descritte da qualche autore.

8° Con questo non voglio negare che in qualche caso non vi possano essere cellule epitelioidi; certamente sì, quando vi siano segni di proliferazione da parte dell'endotelio dei capillari e del connettivo.

9°. Dalla micosi fungoide si differenzia il sarcoide di Kaposi, oltre che per i fatti emorragici, anche per le seguenti caratteristiche: ricchezza in cellule plasmatiche, per cui si avvicina molto ai granulomi della sifilide e del boubas; attività proliferativa spiccata, per cui si ha formazione di cellule epitelioidi, giganti, e spesso tanto abbondante di connettivo embrionale, da assumere l'aspetto di un connettivoma.

BIBLIOGRAFIA

Auspitz. Sistem der Hautkrankheiten, 1881. — Neisser. Malattie croniche della pelle. Ziems sen Pat. med., vol. XIV, parte I. — Auspitz. Ein Fall von Granuloma fungoides. Viertel. f. Derm. und Syph., 1835. — Vidal et Brocq. Ètude sur la mycosis fungoide. Franc. méd. numero 79-85, 1885. — Besnier et Doyon. Note al Trattato di Kaposi. 2ª ediz francese, 1892. — Perrin. De la Sarcomatose cutanée. G. Steinheil, Paris 1886. — De Amicis. Sulla micosi fungoide d'Alibert. Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle, pag. 307, 1887. — De Luca. Un caso di micosi fungoide. Catania 1888. — Brocq. Traitement des maladies de la peau. 2ª ediz., pag. 594, 1892. — Breda. Eritemi e microrganismi nella micosi fungoide. Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle, 1892. — Marianelli. Sopra un caso di micosi fungoide. Ibidem, pag. 173, 1892. — Philippson. Histologie du mycosis fungoide. Annales de Derm. et de Syph., III, 1892. — Virchow. Soc. méd. di Berlino, 21 dic. 1892. — Hallopeau et Jeanselme. Deuxième note sur un cas de myc. fung. ecc. Annales de Derm. et de Syph., pag. 272, 1898. — Quinquad et Leredde. Note sur deux cas du myc. fung. Ibidem, pagina 1287, 1893. — Besnier et Hallopeau Sur un cas du myc. fung. d'emblée. Ibidem, 1893 — Leredde. Contribution à l'etude histologique du myc. fung. Ibidem, pag. 509, 1894. — Leredde. Cas du myc. fung. avec histologie. Idem, pag. 555, 1895. — Unna. Die Histopath der Hautkr. — Pilippson. Di un caso di micosi fungoide tipica con localizzazioni interne. Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle, pag. 445. 1895. — Lukasiewicz. Ueber das erste und zweite Stadium des Aliber-

tsche Dermatose. Archiv f. Derm. und Syph., Bd. 37, H. 1-2, 1896. — Bowen. Mycosis fungoides and Sarcomatosis. Journ. of cut. and genito-urin. dis. febbr. 1897. — Hallopeau, Bureau et Weil, Quadriéme note sur un cas de myc. fung. Annales de Derm. et de Syph., 1897. — Besnier et Hallopeau. Sur un cas de myc. fung. d'emblée avec lesions aigües multiformes. Ibidem, luglio 1897. — Hallopeau. Nouvelle étude sur un cas de myc. fung. Ibidem, pag. 69, 1898. — Max Wolters. Mykosis fungoide. Biblioteca med. sez. III, 1899. — Fendt. Beitraege zur Kenntnis der sogenanen Sarkoiden Geschwülste der Haut. Archiv f. Derm. und Syph., Bd. 53, H. 2-3, 1900. — Gastou et Sabareanu. Mycosis fungoide. Annales de Derm. et de Syph., pag. 535, 1900. — Matza. Contributo allo studio della micosi fungoide. Thése de Paris, 1899-1900. — Gaucher. Anatomia patol. della mic. fung. Congresso di Parigi, 1900. — Kaposi, Majocchi, Pellizzari, De Amicis, Stanziale. A proposito del sarcoma pigmentario emorrag. della pelle. XI Congresso internaz. di med., Roma 1894. — De Amicis. Sullo stesso argomento, XII Congresso internaz., Mosca 1897. — Schmaus und Albrecht. Ueber Karyorrkexis. Virchow's Archiv, Bd. CXXXVIII, Supplementheft, 1895. — Galeotti. Patologia cellulare. Nel Trattato di Pat. gen. di Lustig, Milano 1901.